

**Mapas T1 e T2 em Pacientes com Miocardite:
Um Estudo de Caso-control**

Dissertação de Mestrado

Tiago Bartzen Pereira

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Mapas T1 e T2 em Pacientes com Miocardite:
Um Estudo de Caso-controle

Autor: Tiago Bartzen Pereira
Orientador: Dr. Luís Beck da Silva Neto
Coorientador: Dr. Paulo Roberto Schvartzman

Dissertação submetida como requisito para obtenção do grau de Mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre
2020

Pereira, Tiago Bartzen

Mapas T1 e T2 em Pacientes com Miocardite: Um
Estudo de Caso-controle / Tiago Bartzen Pereira. --
2020.

85 f.

Orientador: Luís Beck da Silva Neto.

Coorientador: Paulo Roberto Schvartzman.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Miocardite. 2. Ressonância Magnética Cardíaca.
3. Mapa T1. 4. Mapa T2. 5. Caso-controle. I. Beck da
Silva Neto, Luís, orient. II. Schvartzman, Paulo
Roberto, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, *Maria Lourdes e Carlos Alberto*, meus grandes exemplos de amor e dedicação. Meus eternos professores que ensinaram que o estudo vem sempre em primeiro lugar. Obrigado por tudo.

Às minhas irmãs *Renata e Gabriela*, pelo eterno apoio nos desafios da vida. A *Gabriela* um agradecimento especial pela ajuda na revisão e elaboração do trabalho.

À minha noiva *Thaís*, pelo amor, carinho, apoio e incentivo para encarar de frente essa jornada. A tua participação na minha vida estimulou muito meu crescimento pessoal e profissional. Essa conquista foi nossa.

Ao meu orientador *Prof Dr Luís Beck da Silva Neto* pela amizade, paciência, dedicação e por ensinar a arte de passar a mensagem de forma clara e objetiva. Sem dúvidas esse trabalho contribuiu muito para meu enriquecimento acadêmico.

Ao meu coorientador *Dr Paulo Roberto Schvartzmann* pela amizade, disponibilidade para a análise dos exames, ajuda nos momentos de dúvidas e estímulo ao estudo dessa promissora área da imagem cardiovascular.

Aos meus colegas e amigos *Maurício Balk, Luciano Giordani e Victória Ramos* pela colaboração e ajuda na coleta dos dados e elaboração do trabalho.

A toda a equipe de professores e funcionários do *Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul* e a todos que de alguma forma contribuíram para a concretização desse trabalho.

“Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fiéis a nós mesmos”.

Friedrich Nietzsche

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS | 9 |
| RESUMO | 11 |
| ABSTRACT..... | 12 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 13 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA..... | 14 |
| 2.1. Miocardite..... | 14 |
| 2.1.1. Definição | 14 |
| 2.1.2. Fisiopatologia | 14 |
| 2.1.3. Etiologia | 15 |
| 2.1.4. Epidemiologia | 15 |
| 2.1.5. Apresentação Clínica..... | 16 |
| 2.1.6. Diagnóstico | 17 |
| 2.1.7. Biópsia..... | 19 |
| 2.1.8. Tratamento..... | 20 |
| 3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA..... | 20 |
| 3.2.1 T2 Ponderado..... | 21 |
| 3.2.2 Realce Precoce..... | 22 |
| 3.2.3 Realce Tardio..... | 22 |
| 3.2.4 Limitações do Realce Tardio | 23 |

| | |
|--|-----------|
| 4. MAPAS PARAMÉTRICOS..... | 25 |
| 4.3.1 Mapa T1..... | 24 |
| 4.3.2 T1 pós contraste..... | 27 |
| 4.3.3 Volume Extracelular..... | 27 |
| 4.3.4 Mapa T2..... | 28 |
| 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA..... | 30 |
| 6. ARTIGO EM INGLÊS | 36 |
| 7. ARTIGO EM PORTUGUÊS | 55 |
| 8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 72 |
| 9. ANEXOS..... | 73 |
| ANEXO A..... | 73 |
| ANEXO B..... | 74 |
| ANEXO C..... | 75 |
| ANEXO D | 76 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------------|---|
| AASC | Autoanticorpos séricos cardíacos |
| AINES | Anti-inflamatório não esteroide |
| BEM | Biópsia endomiocárdica |
| BNP | Peptídeo natriurético cerebral |
| BRA | Bloqueador do receptor de angiotensina II |
| CLL | Critérios de Lake Louise |
| CMD | Cardiomiopatia dilatada |
| DAC | Doença arterial coronariana |
| ECG | Eletrocardiograma |
| ECMO | Oxigenação por membrana extracorpórea |
| ESC | Sociedade Européia de Cardiologia |
| GRE | Eco gradiente |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| IC | Insuficiência cardíaca |
| IECA | Inibidor da enzima conversora de angiotensina |
| INRA | Inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina |

| | |
|-------------------|---|
| MOLLI | Modified Look-Locker Inversion Recovery |
| PET-CT | Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons |
| RMC | Ressonância magnética cardíaca |
| RT | Realce tardio |
| SAPPHIRE | Saturation Pulse Prepared Heart Rate Independent Inversion Recovery |
| SARS-Cov-2 | Síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 |
| SASHA | Saturation Recovery Single-shot Acquisition |
| ShMOLLI | Modified-Shortened Modified Look-Locker Inversion Recovery |
| TSE | Turbo Spin Echo |
| VEC | Volume extracelular |

RESUMO

Miocardite aguda é uma doença comum e de difícil diagnóstico. Realce tardio com gadolínio (RT) tem sido o método mais utilizado para o diagnóstico por ressonância magnética cardíaca. Entretanto, esse método utiliza contraste e não avalia adequadamente o envolvimento difuso do miocárdio; apenas regional. O objetivo principal do estudo é comparar paredes do miocárdio não afetadas por RT dos casos com controles, usando Mapa T1 (MT1) e Mapa T2 (MT2). Foram estudados 22 casos e 18 controles. Análise incluiu: RT, MT1, MT2 e Relação T2/Músculo esquelético. As paredes não afetadas dos casos apresentaram média do MT1 significativamente diferente das paredes afetadas desses mesmos casos. As médias do MT1 em todas as paredes não afetadas dos casos foram significativamente diferentes dos controles. Esta diferença não foi observada no MT2. Nosso estudo sugere que o miocárdio supostamente normal avaliado por RT em pacientes com miocardite é provavelmente anormal quando avaliado por MT1.

Palavras chaves: Mapa T1, Mapa T2, Realce tardio com gadolínio, ShMOLLI, Miocardite, Ressonância magnética cardíaca.

ABSTRACT

Acute myocarditis is a common disease and difficult to diagnose. Late gadolinium enhancement (LGE) has been the most used method for diagnosis by Cardiac Magnetic Resonance. However, this method uses contrast and does not adequately assess diffuse myocardial involvement, only regional. The aim of the study is to compare unaffected myocardium walls of patients with myocarditis with controls using T1 mapping (T1M) and T2 mapping (T2M). We studied 22 cases with acute myocarditis and 18 controls. Assessment included: LGE, T1M, T2M and T2/Skeleton muscle ratio. On within-group comparison, ventricular walls without evidence of LGE in cases showed a mean T1 value significantly different from that of LGE affected ventricular walls. Means of T1M in all unaffected walls of cases were significantly different from controls. This difference was not observed in T2M. Our study suggest that the supposedly normal myocardium evaluated by LGE in patients with myocarditis is probably abnormal when T1M is performed.

Key words: T1 mapping, T2 mapping, Late gadolinium enhancement, ShMOLLI, Myocarditis, Cardiovascular magnetic resonance.

1. INTRODUÇÃO

A real incidência da miocardite é desconhecida.¹ A epidemiologia é pouco documentada devido a heterogeneidade da apresentação clínica e da investigação diagnóstica. Histologicamente é definida pela presença de um infiltrado inflamatório no miocárdio, em conjunto com alterações degenerativas e/ou necróticas dos cardiomiócitos adjacentes, não características do dano isquêmico associado ao infarto do miocárdio.² Pode ser secundária a processos infecciosos ou não infecciosos. Nos países desenvolvidos, a principal causa é a infecção viral,³ enquanto na América do Sul a miocardite chagásica é a forma mais prevalente.⁴

Dentre os métodos diagnósticos, a Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) é o método não invasivo que melhor caracteriza o miocárdio inflamado, identificando edema, necrose e fibrose. Os Critérios de Lake Louise (CLL), atualmente utilizados para o diagnóstico de miocardite por RMC são úteis e extensamente utilizados, entretanto parecem apresentar algumas limitações como incapacidade de identificar fibrose difusa e necessidade de uso de contraste com gadolínio. Dessa forma emergiram pesquisas nos últimos anos com diferentes técnicas de imagem, especialmente o Mapa T1 (T1 nativo, T1-pós contraste e volume extracelular) e o Mapa T2 (T2 nativo e T2 ponderado), os quais demonstraram melhor acurácia diagnóstica em relação aos CLL. Além disso, o T1 e T2 nativos não utilizam contraste com gadolínio.⁵ Para ratificar a necessidade de mudança nesses critérios diagnósticos, uma nova proposta de atualização dos CLL foi publicada em dezembro de 2018.⁶ Diante das limitações dos critérios atuais para o diagnóstico de miocardite por RMC; diante das emergentes publicações sobre a melhor acurácia dos Mapas de T1 e T2; diante da vantagem dessa nova técnica dispensar contraste com gadolínio (T1 e T2 nativos); diante dos poucos trabalhos com valores normais bem definidos para o método e diante da escassez de publicações nacionais sobre o assunto relacionado a miocardites, tornam-se necessárias novas pesquisas envolvendo o tema.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. MIOCARDITE

A miocardite é a inflamação do músculo cardíaco que ocorre por múltiplas etiologias infecciosas e não infecciosas. O diagnóstico torna-se difícil devido a sua manifestação clínica diversa, levando a uma prevalência incerta na literatura. Sua relevância clínica passa pelo subdiagnóstico que pode ocorrer principalmente nos casos assintomáticos, e sua possibilidade de evoluir com cardiomiopatia dilatada ou morte súbita.

2.1.1. Definição:

A miocardite é definida histologicamente pela presença de um infiltrado inflamatório no miocárdio, em conjunto com alterações degenerativas e/ou necróticas dos cardiomiócitos adjacentes, não características do dano isquêmico associado ao infarto do miocárdio.² O infiltrado inflamatório pode ser subclassificado como neutrofílico, granulomatoso, eosinofílico, células gigantes, linfocítico ou misto e a distribuição pode ser classificada como difusa, focal ou confluenta. Além disso, com base na biópsia pode-se interpretar a miocardite como ativa, crônica ou ausente.

2.1.2. Fisiopatologia:

A fisiopatologia mais conhecida é de etiologia viral, na qual é composta por três fases: A fase *aguda* (até 4 dias) ocorre toxicidade viral direta por tropismo dos vírus aos miócitos, invasão celular e replicação. A fase *subaguda* (4°-14° dia) inicia reação auto-imune com migração de macrófagos e células *natural killer* para área de edema, perpetuando e ampliando as lesões nas células cardíacas. É também nesta fase que ocorre clareamento viral. A fase *crônica* (após 14 dias) é marcada pela deposição de colágeno no interstício, evoluindo com fibrose, remodelamento cardíaco e insuficiência cardíaca em alguns casos.

2.1.3. Etiologia

A miocardite pode ser secundária a processos infecciosos ou não infecciosos. Nos países desenvolvidos, a principal causa é a infecção viral. Nos países em desenvolvimento a cardite reumática, a doença Chagas e a doença relacionada ao HIV são as causas mais encontradas. Existem pelo menos três grandes grupos etiológicos: *miocardite infecciosa* (ex. vírus, bactéria, protozoário e espiroqueta), *miocardite por intoxicações* (ex. metais pesados, radiação) e *miocardite imuno-mediada* (ex. algumas drogas e doenças auto-imunes).⁷ Dentre as causas identificadas, a maioria dos casos agudos apresenta envolvimento cardíaco secundário a doença viral sistêmica.⁸ A etiologia da miocardite está expressa de forma completa no Anexo A deste trabalho.

2.1.4. Epidemiologia:

A miocardite tem um impacto global significativo, com uma prevalência anual estimada em 22 casos para cada 100.000 indivíduos.⁹ É causa importante de morte súbita cardíaca e cardiomiopatia dilatada (CMD) não isquêmica; e dados sugerem que até 20-40% dos casos de morte súbita cardíaca em adultos jovens sejam secundários a miocardite.^{10,11} O curso da miocardite é sujeito a variações individuais substanciais e o manejo clínico persiste um desafio. A alta taxa de alterações eletrocardiográficas e elevação de biomarcadores de necrose miocárdica durante epidemias de influenza viral, por exemplo, podem sugerir miocardite em uma porcentagem variável de pacientes infectados. Entretanto essa informação não foi validada prospectivamente por biópsia endomiocárdica ou por exame de imagem cardiovascular não invasiva.¹² Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2020 avaliou 75 trabalhos sobre a etiologia viral relacionada a miocardite. Esse trabalho identificou o Parvovírus B19 (25%) e o enterovírus não-polio (18%) com as maiores taxas de incidência de miocardite e o Influenza com a menor taxa (2%).¹³ Dados atuais relacionados ao novo coronavírus (SARS-Cov-2) revelam dano miocárdico e insuficiência cardíaca isolados em 7% dos casos, podendo, inclusive, haver evolução para miocardite fulminante. Esse comprometimento em associação com a síndrome respiratória aguda poderia chegar a 40%.¹⁴

2.1.5. Apresentação Clínica

Os sintomas compatíveis com miocardite são frequentes causas de visitas médicas, especialmente em jovens e pacientes de meia idade. A apresentação clínica é variável, podendo apresentar-se desde formas oligo/assintomáticas até sintomatologia clínica variada, com desconforto torácico, palpitações, dispnéia, síncope e cansaço. A inespecificidade do quadro clínico, torna-a diagnóstico diferencial com outras patologias cardíacas (ex. a miocardite foi a doença mais frequente entre pacientes com suspeita de síndrome coronariana aguda que apresentaram-se com artérias coronárias normais).¹⁵ Da mesma forma, sua evolução não apresenta um padrão característico, manifestando-se desde quadros brandos, com total recuperação da lesão cardíaca até quadros graves, com insuficiência cardíaca progressiva, arritmias e morte súbita. Arritmia é uma entidade frequente na miocardite aguda e sua ocorrência está associada a piores desfechos. Dentre as arritmias descritas, as mais comuns são fibrilação atrial e taquicardia ventricular.¹⁶

A apresentação e o prognóstico dependem da etiologia, mecanismo patogênico, grau de severidade (extensão do processo inflamatório) e estratégia terapêutica. Estudos com o objetivo de identificar correlações entre fenótipos clínicos, características de imagem e substratos patológicos ou moleculares não produziram conclusões uniformes. Um dos motivos é o baixo uso da verificação histológica por biópsia endomiocárdica (BEM).¹⁷

Nesse contexto, foram observados quatro perfis comuns de apresentação clínica conforme documento da Sociedade Européia de Cardiologia (ESC) de 2013.¹⁸

- (1) Miocardite tipo síndrome coronariana aguda ("infarct-like myocarditis");
- (2) Novo início ou piora da insuficiência cardíaca (IC) na ausência de doença arterial coronariana (DAC) e causas conhecidas de IC ("heart failure-like myocarditis");
- (3) IC crônica (>3 meses) na ausência de DAC e causas conhecidas de IC;

- (4) Condição ameaçadora a vida (choque cardiogênico, arritmia/morte súbita abortada e função ventricular esquerda severamente comprometida) na ausência de DAC e causas conhecidas de IC ("Fulminante")

2.1.6. Diagnóstico

Os métodos diagnósticos frequentemente utilizados incluem Eletrocardiograma/ Holter de 24h, biomarcadores cardíacos e exames de imagem cardíaca. *Os métodos eletrocardiográficos* podem demonstrar bradi-taquiarritmias (com possibilidade de quantificação da carga arritmica), bloqueios de condução, infra ou supradesnível do segmento ST. Os *biomarcadores cardíacos* utilizados incluem a troponina e peptídeo natriurético cerebral (BNP) e não são específicos para o diagnóstico. Em relação aos métodos de imagem cardíaca, sua importância reside na possibilidade de exclusão de diagnósticos alternativos. O *ecocardiograma* apresenta valor substancial na possibilidade de detecção de alterações isquêmicas e/ou valvares, além de contribuir no monitoramento da função ventricular esquerda. A *angiotomografia de coronárias e angiografia coronariana* são métodos bastante úteis na exclusão de coronariopatia associada em pacientes jovens, especialmente na apresentação clínica que mimetiza infarto agudo do miocárdio.^{19,20} A *angiografia* pode ser recomendada em pacientes que evoluem para forma dilatada de insuficiência cardíaca, para exclusão de diagnósticos alternativos como causa da disfunção miocárdica. Em relação a *Medicina Nuclear*, a cintilografia com tálio e tecnécio mostraram baixa acurácia para o diagnóstico de miocardite. O PET-CT com 18-fluorodesoxiglicose (18-FDG) apresenta melhor sensibilidade, sendo útil na sarcoidose cardíaca, com valor diagnóstico principalmente na fase aguda e na possibilidade de monitoramento de progressão da doença.²¹

A *Ressonância Magnética Cardíaca (RMC)* é o método não invasivo que melhor caracteriza o miocárdio inflamado, identificando edema, necrose e fibrose. Os Critérios de Lake Louise, atualmente utilizados para o diagnóstico de miocardite por RMC são úteis e extensamente utilizados, entretanto parecem apresentar algumas limitações. Dessa forma emergiram pesquisas

nos últimos anos com diferentes técnicas de imagem, especialmente os mapas de T1 e T2, os quais demonstraram melhor acurácia diagnóstica em relação aos CLL sem a necessidade de uso de contraste com gadolínio.⁵ Essa técnica avaliou com melhor precisão o edema miocárdico e identificou, além da fibrose focal, a fibrose difusa que não é visualizada pelo realce tardio. As evidências clínicas atuais tem demonstrando a excelente capacidade dos mapas (Mapa T1 e Mapa T2) em detectar miocardite aguda, miocardite crônica e até mesmo miocardite subclínica assintomática como parte de doenças sistêmicas. Muitos desses estudos iniciais demonstram superioridade em relação às técnicas convencionais de RMC (T2 ponderado, realce precoce e realce tardio), aumentando a possibilidade de protocolos sem uso do gadolínio no futuro.

Em relação a outros métodos, os *Autoanticorpos séricos cardíacos (AASC)* são encontrados nos pacientes com miocardite e cardiomiopatia dilatada. A detecção dos AASC na ausência do genoma viral na biópsia (BEM) sugere CMD ou miocardite imunomediada. Alguns desses AASC tem sido descritos como preditores negativos na miocardite. Nenhum foi validado com os resultados obtidos em laboratório. Entretanto, parece ser uma área que poderá trazer dados relevantes ao tratamento;

Em 2013, com o objetivo de padronizar o diagnóstico de miocardite clinicamente suspeita e de miocardite definida por biópsia (padrão ouro para o diagnóstico definitivo), a Sociedade Europeia de Cardiologia definiu a presença da doença em pacientes com pelo menos um critério clínico e pelo menos um critério diagnóstico (ou dois ou mais critérios diagnósticos em pacientes assintomáticos).¹⁸ O Anexo B demonstra esses critérios de forma detalhada.

2.1.7. Biópsia

A BEM é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da doença, apresentando indicação Classe I (nível de evidência B) nas seguintes situações: insuficiência cardíaca de início recente (< 2 semanas de duração) associada a ventrículo esquerdo normal ou dilatado, e comprometimento hemodinâmico; e insuficiência cardíaca de início recente (2 semanas a 3 meses de duração) associada a dilatação do ventrículo esquerdo, novas arritmias ventriculares, bloqueios atrioventriculares do 2º e 3º grau ou falha na resposta ao tratamento usual dentro de 1–2 semanas. E apresenta indicação Classe IIa (nível de evidência C): insuficiência cardíaca com mais de 3 meses de duração associada a dilatação do ventrículo esquerdo, novas arritmias ventriculares, bloqueios atrioventriculares do 2º e 3º grau ou falha na resposta ao tratamento usual dentro de 1–2 semanas.²² Esses critérios diagnósticos são baseados nos critérios de Dallas (histopatológicos) e não incluíam critérios imuno-histoquímicos e análise do genoma viral (biologia molecular). Dessa forma, uma nova abordagem com internação hospitalar, realização de angiografia coronariana e posterior BEM foi sugerida diante do diagnóstico de miocardite clinicamente suspeita. Essa conduta se baseia na ausência de dados prospectivos que definam o diagnóstico de miocardite no contexto da apresentação clínica que mimetiza infarto agudo mas apresenta coronárias normais à angiografia. A BEM confirma o diagnóstico e identifica a causa e o tipo de inflamação, o que determina um tratamento e um prognóstico diferentes. A BEM é base para tratamento imunossupressor ou antiviral e a taxa de complicação em equipes experiente é baixa (0-0.8).^{23,24} Espera-se que essa abordagem, mais invasiva, possa contribuir para um entendimento melhor da doença, da epidemiologia, da fisiopatologia, da etiologia, da estratificação de risco e do tratamento direcionado.⁷

2.1.8. Tratamento:

O desfecho e o prognóstico da miocardite dependem da etiologia, da apresentação clínica e do estágio da doença.⁸ A base do tratamento passa pelo cuidado com as arritmias e com a insuficiência cardíaca. Quando apoiado pela evidência da BEM, a terapia etiológica direcionada com terapia imuno-moduladora e terapia imunossupressora devem ser realizadas. Pacientes com instabilidade hemodinâmica devem ser tratados em unidade de terapia intensiva conforme diretrizes de insuficiência cardíaca. Casos que evoluem com IC aguda/fulminante são elegíveis para implante de dispositivos de assistência ventricular ou ECMO como ponte para transplante ou recuperação. Paciente com estabilidade hemodinâmica devem permanecer monitorizados, receber IECA/BRA ou INRA, betabloqueador, antagonista da aldosterona e diurético (se necessário). Anti-inflamatório não hormonal (AINES) não devem ser administrados no contexto de miocardite devido a dados inconclusivos na literatura. Atividade física deve ser suspensa por pelo menos 6 meses em atletas e não atletas até a completa resolução do quadro. A miocardite aguda resolve em 2-4 semanas, mas em torno de 25% desenvolverá disfunção cardíaca persistente e 12-25% podem deteriorar agudamente, morrer ou progredir para CMD com necessidade de transplante cardíaco.¹⁸ No acompanhamento desses casos é recomendável avaliação clínica, ECG e imagem não invasiva (ecocardiograma ou RMC) em 4 a 6 semanas após a fase aguda.

3. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

A inflamação miocárdica pode ser causada por resposta imune a vírus, injúria isquêmica, injúria por agentes tóxicos e doença auto imune, e é uma importante causa de dor torácica e outros sintomas. A imagem cardiovascular no contexto agudo pode trazer informação valiosa dessa etiologia, especialmente diferenciando causas isquêmicas de não isquêmicas. Apesar da confirmação definitiva da causa específica da miocardite requerer uma avaliação por histopatologia e por biologia molecular das amostras de tecido miocárdico, a RMC tem papel importante na

exclusão de inflamação miocárdica. À vista disso, esse método é considerado Classe I de indicação para avaliação de miocardite e doenças de depósito (diretriz da ESC de IC aguda e crônica). A importância da RMC também foi ratificada na elaboração dos critérios de miocardite clinicamente suspeita da ESC de 2013, no qual o critério por RMC aparece em dois dos quatro possíveis critérios diagnósticos.¹⁸

Historicamente, os primeiros critérios diagnósticos para miocardite por RMC surgiram em 2009 com os Critérios de Lake Louise (CLL). Os CLL definem que, na presença de dois de três critérios, o exame de RMC teria alta probabilidade de miocardite ativa. Os critérios são: o *T2 ponderado* (avalia edema), o *realce precoce* (avalia atividade inflamatória = hiperemia e permeabilidade vascular) e o *realce tardio* (avalia necrose/fibrose). A alteração de pelo menos duas das três técnicas descritas, refletiria uma acurácia diagnóstica do método de 78% (sensibilidade 67%, especificidade 91%).²⁵

3.2.1. T2 Ponderado

O edema miocárdico é detectado pelo T2 ponderado e é resultado da inflamação aguda que ocorre nas fases iniciais da miocardite. O edema é mais frequentemente visualizado no septo e na parede lateral mas qualquer parede pode ser afetada. O envolvimento predominante é subepicárdico e mesocárdico.

A relação da intensidade do sinal em T2 no músculo cardíaco comparado com o músculo esquelético (Relação T2/ME) também detecta edema quando maior ou igual a 2.0 (pode variar entre 1.8 - 2.2). Esse método é limitado quando há inflamação sistêmica. Nesse caso há elevação da intensidade do sinal tanto do miocárdio quanto do músculo esquelético; ou quando o edema é restrito a uma pequena porção do miocárdio. Em casos agudos, a presença de edema miocárdico (sem realce tardio) tem sido associado a melhora na recuperação e nos desfechos,²⁶ enquanto a presença de necrose não isquêmica do realce tardio com gadolínio é considerada preditor independente de mortalidade cardíaca e de mortalidade por todas as causas.²⁷

3.2.2. Realce Precoce

O realce precoce representa hiperemia no contexto de inflamação aguda. É determinado pela razão entre o miocárdio e o músculo esquelético maior ou igual a 4.0, ou pelo aumento absoluto no realce miocárdico $\geq 45\%$. É obtido antes da administração do contraste e repetido no mesmo plano 3 min após o contraste para se obter essa razão. Tem as mesmas limitações do T2 ponderado em relação a inflamação sistêmica. Um trabalho demonstrou que a omissão desse método nos CLL aparentemente não modificou a acurácia diagnóstica de miocardite.²⁸

3.2.3. Realce Tardio

A técnica de realce tardio (RT) se baseia numa sequência de pulsos do tipo Eco Gradiente (EGR) rápida ponderada em T1, com um pré-pulso de inversão-recuperação e um tempo de inversão ajustado para anular o sinal do miocárdio normal, após a infusão do contraste com Gadolínio. O Gadolínio tem distribuição extracelular e a sua saída das áreas de necrose/fibrose ocorre mais lentamente (*delayed washout*). Esses fatores fazem a concentração do contraste, cerca de 10 a 20 minutos após a injeção, seja muito maior nas regiões necróticas do que no tecido miocárdico normal (miocárdio íntegro aparece escuro e área de infarto aparece branca).²⁹ Como o gadolínio localiza o espaço extracelular, o realce tardio corresponde a necrose na fase aguda e fibrose na fase crônica. É mais comumente visualizado nos segmentos ínferolateral e anterosseptal, mas pode estar presente em qualquer parede do miocárdio. Raramente tem apresentação transmural, aparecendo mais frequentemente no subepicárdio e mesocárdio. Esse método tem o melhor valor prognóstico dentre as técnicas citadas no CLL. A sua presença no seguimento é preditor de disfunção/dilatação ventricular e pior desfecho, incluindo morte. A localização ventricular direita e padrão de distribuição desigual foram preditores independentes de eventos adversos. As localizações mesocárdica e anterosseptal também se mostraram preditores de eventos adversos cardíacos.³⁰ Apesar de serem muito sensíveis a pequenas áreas de fibrose regional, as técnicas de RT dependem principalmente da comparação com áreas de referência supostamente normais do

miocárdio. Portanto, não é capaz de representar doenças mais difusas. A fibrose intersticial do miocárdio, com um aumento difuso do conteúdo de colágeno no volume miocárdico, se desenvolve como resultado de muitos estímulos diferentes, incluindo sobrecarga de pressão, sobrecarga de volume, envelhecimento, estresse oxidativo e ativação do sistema simpático, renina-angiotensina-aldosterona.⁵ Difere da fibrose de substituição, no qual os depósitos regionais de colágeno aparecem nas áreas de lesão do miócito. O RT tem uma sensibilidade limitada à fibrose difusa intersticial.⁶ Para esse fim,^{7,8} a caracterização do tecido miocárdico é definitivamente uma área em que a RMC desempenha um grande papel. A seguir, serão descritos os desenvolvimentos na área do mapa T1, bem como seus possíveis usos atuais e futuros.

3.2.4. Limitações do Realce Tardio

Uma metanálise de 2017 incluiu nove trabalhos com casos de miocardite aguda e crônica comprovados por biópsia e encontrou que a RMC baseada nos CLL ou nos seus critérios individuais apresentou acurácia apenas moderada.³¹ A performance dos CLL também tem se mostrado altamente dependente da apresentação clínica. Boa sensibilidade é obtida em casos de miocardite aguda que se apresentam com dor torácica, supradesnível do segmento ST no ECG e alteração de troponina em oposição as apresentações primariamente caracterizadas por arritmia ou cardiomiopatia.³² E parece ter baixa acurácia diagnóstica para detectar inflamação miocárdica nos subtipos de miocardite e nos estágios crônicos.¹⁷ Esse aspecto pode ser prejudicial, tendo em vista que a persistência da inflamação miocárdica nas fases crônicas é considerada um fator chave para a progressão para a cardiomiopatia dilatada e poderia ser um momento de potencial intervenção. Outra limitação é a fibrose difusa, a qual pode não ser detectada na imagem desse método devido à ausência de um miocárdio de referência normal. Além disso, a identificação da fibrose intersticial microscópica é limitada pela resolução espacial das imagens do realce tardio.³³ Essa limitação diminui a qualidade do método na detecção da carga de fibrose envolvida na doença. Apesar da acurácia diagnóstica ser de 78%, o CLL tem baixo valor preditivo negativo (70%).

4. MAPAS PARAMÉTRICOS

Devido a essas limitações, novas técnicas de RMC emergiram com excelente acurácia. Elas compreendem o Mapa T1, o T1-pós contraste, o Volume Extracelular (VEC) e o Mapa T2. Nos pacientes com miocardite, essas técnicas parecem sobrepor as limitações do CLL. O T2 nativo, por exemplo, se mostrou sensível na avaliação da inflamação miocárdica e lesão reversível, permitindo avaliação da inflamação aguda/ativa sem uso do contraste com gadolínio. A combinação do Mapa T1 pré e pós contraste também pode ser usada para quantificar o volume extracelular nas fases aguda e crônica da miocardite.

Para tanto, uma nova proposta de atualização dos CLL foi publicada em dezembro de 2018.⁶ Essa atualização dos Critérios de Lake Louise excluiu a aplicação do realce precoce e determinou uma abordagem "2 em 2", com um critério positivo baseado em T2 (Mapa T2 ou T2-ponderado) e um critério baseado em T1 (mapa T1, VEC ou T1 ponderado realce tardio) para aumentar a especificidade na detecção de inflamação aguda do miocárdio. A atualização dos CLL está expressa no Anexo C deste trabalho.

4.3.1. Mapa T1

O tempo de relaxamento magnético longitudinal do miocárdio (T1), abreviado como mapa T1 miocárdico, mede o tempo de relaxamento longitudinal ou “spin-lattice”, o qual é determinado pela rapidez na qual os prótons reequilibram sua órbita após serem excitados pelo pulso de radiofrequência. É um método da RMC que fornece um mapa paramétrico em que o valor T1 é codificado em cada pixel.³⁴ Muitas técnicas tem sido introduzidas para a geração de mapas T1 cardíacos, cada um possui vantagens e desvantagens específicas com relação a aquisição de tempo, resolução espacial, acurácia e precisão (erro aleatório de estimativa de T1 devido ao ruído). As imagens brutas usadas no mapeamento T1 precisam ser adquiridas em momentos idênticos no ciclo cardíaco. Dessa forma o primeiro passo é a aquisição eletrocardiográfica seriada limitada a imagens na mesma fase cardíaca, mas com intervalos de tempo variáveis entre magnetização longitudinal,

preparando pulsos e leitura de imagens. O método de avaliação mais comum é o *Modified Look-Locker Inversion recovery* (MOLLI) que permite a medida do tempo de T1 numa única apnéia com avaliação em 17 batimentos. A qualidade da imagem tem relação direta com o adequado tempo de apnéia. O esquema MOLLI 3 (3) 3 (3) 5 introduzido originalmente exibe seis batimentos cardíacos entre pulsos de inversão. Como esse período de recuperação é curto, especialmente para altas frequências cardíacas, o esquema de aquisição revela uma dependência significativa da frequência cardíaca das estimativas do Mapa T1 do miocárdio normal com tempos de interesse T1 na ordem de 1000ms. No presente trabalho o mapa T1 do miocárdio foi realizado usando a sequência Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) da Siemens antes da administração do contraste com o protocolo 5 (3) 3. Esse protocolo foi utilizado para garantir uma recuperação mais completa do pulso de inversão em frequências cardíacas mais altas, adquirindo um conjunto de imagens por pelo menos 5 segundos após o primeiro pulso de inversão, seguido de 3 segundos de pausa e, em seguida, a aquisição de um conjunto de imagens após o segundo pulso de inversão por pelo menos mais 3 segundos.³⁵ Outros métodos de avaliação são o *saturation recovery single-shot acquisition* (SASHA) e o *saturation pulse prepared heart rate independent inversion recovery* (SAPPHIRE). O mapa T1 tem o potencial de detectar alterações estruturais difusas do miocárdio não avaliáveis por outros métodos não invasivos, incluindo o realce tardio. Os valores absolutos de T1 somente podem ser comparados quando forem obtidos sob o mesmo esquema de aquisição, no mesmo campo magnético (1.5T vs 3.0T) e usando o mesmo método de processamento.

O Mapa T1 é baseado em pulsos de inversão da magnetização longitudinal que são aplicados repetidamente ao longo de diversos batimentos cardíacos numa sequência que pode variar dependendo da técnica de obtenção. Esta sequência permitiu pela primeira vez a obtenção de um Mapa T1 miocárdico com dezessete batimentos (MOLLI), sendo a imagem gerada na mesma fase do ciclo cardíaco. Refere-se à análise do Mapa quando nenhum agente de contraste foi administrado. Mapa T1 é, por isso, também chamado de T1 nativo. Essa técnica permite a detecção não invasiva de processos importantes: diagnóstico, avaliação da gravidade e prognóstico de

doenças. Evidências sugerem que o Mapa T1 poderia revelar patologias até então não suspeitas como miocardite (sem realce tardio) ou doenças em fase pré-clínica (ex. amiloidose, doença do ferro, doença de Fabry).³⁵ O Mapa T1, medido em milisegundos (ms), se prolonga onde o compartimento extracelular está aumentado. Os dois determinantes biológicos mais importantes para a sua elevação são: o *edema* (ex. aumento da água tissular na inflamação do infarto agudo) e o *aumento do espaço intersticial* (ex. fibrose cicatricial do infarto / cardiomiopatia e depósito amilóide). Enquanto os dois determinantes mais importantes para a sua queda são: *a sobrecarga de lipídios* (ex. Doença de Anderson-Fabry, metaplasia lipomatosa no infarto crônico do miocárdio) e *a sobrecarga de ferro*.³⁶

Uma meta-análise comparando a precisão diagnóstica dos Critérios de Lake Louise com Mapa T1, Mapa T2 e Volume Extracelular em 17 estudos demonstrou desempenho diagnóstico comparável aos CLL. Com o Mapa T1 demonstrando sensibilidade significativamente melhor do que o CLL (85% versus 74%) e oferecendo especificidade semelhante (86% para ambos).³⁶ As evidências disponíveis sugerem que o Mapa T1 possui a maior precisão diagnóstica entre os testes de RMC disponíveis clinicamente. No entanto, não existe consenso sobre o valor de referência ideal do T1 para o diagnóstico de miocardite, uma vez que os valores absolutos de T1 dependem da sequência da RMC, do algoritmo para o cálculo de T1,³⁷ do campo de força utilizado (T1 nativo é mais elevado em 3 Tesla do que em 1.5 Tesla), da fase cardíaca e da região mensurada. Dessa forma, o Mapa T1 geralmente é usado com valores de referência específicos do local, comparados aos valores publicados na literatura, até 990 ms.³⁸ Cabe ressaltar que o método detecta alterações associadas à miocardite aguda e crônica, portanto, não é específico para miocardite aguda. Tem grande vantagem em relação a outros métodos pelo fato de não utilizar contraste de Gadolínio, podendo ser utilizado em pacientes com insuficiência renal ou histórico de alergias.

4.3.2 T1 Pós Contraste

O T1 pós contraste é usado principalmente para calcular o Volume Extracelular em combinação com o Mapa T1. O tempo T1 sem contraste no miocárdio normal é maior em comparação com o tempo T1 pós contraste. Isso ocorre devido à pequena quantidade de gadolínio residual no interstício, que tem um efeito relaxante e é amplificado pelo aumento do volume de gadolínio retido em pacientes com fibrose difusa e ainda mais em pacientes com cicatrizes regionais. Em controles, os tempos T1 normal do miocárdio pós-contraste tem sido descrito entre 340 - 579 ms. Foi reportado que o Mapa T1 pós-contraste, com valor de referência de 392 ms ou menos, apresenta sensibilidade e especificidade de 100 e 95%, respectivamente, em pacientes com infarto do miocárdio crônico.³⁹

4.3.3 Volume Extracelular

A medição do volume extracelular é uma técnica derivada de uma combinação de mapa T1 e administração de contraste à base de gadolínio. O valor T1 é calculado antes e após a administração do contraste. O hematócrito do paciente é utilizado como padrão de referência. Estimativa do VEC (matrix intersticial e extracelular) requer medida do T1 do miocárdico e do sangue, antes e após a administração dos agentes de contraste. Os valores normais de VEC são $25.3 \pm 3.5\%$ [1.5 T]. Está aumentado no excesso de depósito de colágeno e baixo na metaplasia lipomatosa. Pode ser calculado em regiões miocárdicas de interesse ou visualizada em Mapas VEC. Os valores do T1 pós contraste variam e dependem da dose do agente, do tempo entre administração e a medida do T1 e do *clearance* renal.⁴⁰

Estas novas técnicas, Mapa T1 e VEC, demonstraram melhor acurácia diagnóstica, permitindo maior sensibilidade na identificação e quantificação da fibrose miocárdica difusa e do edema em relação ao uso do realce tardio isolado. Alto desempenho diagnóstico (aproximadamente 90% de sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica) foi reportado na detecção de miocardite usando um valor de referência absoluto de 990ms.⁴¹

4.3.4 Mapa T2

Esse método é útil para detectar edema do miocárdio devido a infarto agudo do miocárdio, miocardite, cardiomiopatia por estresse, sarcoidose e rejeição de aloenxertos cardíacos. Os valores normais de T2 no miocárdio foram relatados como $52,18 \pm 3,4$ ms em 1,5 Tesla e 45,1 ms em 3 Tesla. O Mapa T2 consegue localizar as áreas envolvidas na miocardite com melhor sensibilidade do que imagens ponderadas em T2 apenas, sendo o uso de valores > 59 ms em 1.5T tendo sensibilidade e especificidade de 94% e 97%, respectivamente, para identificação dessas áreas.⁴² A técnica de mapa T2 pode detectar com precisão e confiabilidade áreas de edema do miocárdio sem as limitações da qualidade de imagem de Turbo Spin Echo (TSE) ponderado em T2, a qual é a técnica de avaliação atual. O Mapa T2 é considerado superior em comparação com os parâmetros padrão da RMC como o Mapa T1 e o VEC para avaliação da atividade da miocardite em pacientes com insuficiência cardíaca de início recente e função ventricular esquerda reduzida.⁵ O mapa T2 foi a única técnica com desempenho diagnóstico aceitável em pacientes com sintomas crônicos de miocardite conforme publicado no estudo MyoRacer.⁴³ Também pode, eventualmente, ser útil para monitorar a resposta ao tratamento.⁴⁴ Quando comparado com o T2 ponderado, tem algumas vantagens como maior relação sinal-ruído, menor tempo necessário de apnéia (o que diminui artefatos de movimento respiratório) e quantificação direta, o que melhora a variabilidade intra e interobservador. Com valores acima de 52.3 ms tem acurácia diagnóstica de 86% para descartar inflamação aguda.⁴⁵ O anexo D deste material expressa, em forma de tabela, o comportamento dos métodos diagnósticos por RMC frente as alterações histológicas específicas.

Um dos principais obstáculos para o uso clínico desses novos métodos de imagem por RMC é a variação nos valores nativos de T1 e T2 relacionados ao equipamento de imagem e à sequência utilizada. É necessária uma investigação mais aprofundada para estabelecer valores de referência normais para os valores de relaxamento T1 e T2 nativos. Também existe variação entre fabricantes, forças do campo magnético e parâmetros clínicos.

Em suma, o Mapa T1, o T1 pós contraste, o Mapa T2 e o VEC fornecem informações importantes sobre o dano miocárdico em diversas patologias, inclusive a miocardite. Entretanto, para a tomada de decisão clínica, ainda faltam estudos multicêntricos e uma padronização nos métodos de implementação, valores de referência entre aparelhos de ressonância magnética, softwares, fabricantes de agentes de contraste, entre outras variáveis.

Diante das limitações dos critérios usados atualmente para diagnosticar miocardite por RMC, as emergentes publicações sobre a melhor acurácia dos Mapas T1 e T2, a vantagem dessa nova técnica em não usar contraste com gadolínio, os poucos trabalhos com valores de referência bem definidos e a escassez de publicações, particularmente nacionais, sobre o assunto relacionado a miocardite, faz-se necessário novos trabalhos explorando esta lacuna do conhecimento.

O presente estudo tem como objetivo avaliar se o Mapa T1 e o Mapa T2 detectam áreas adicionais de fibrose e edema miocárdico além do identificado pelo realce tardio. Espera-se visualizar maior quantidade de fibrose intersticial no miocárdio nos casos de miocardite aguda devido ao comprometimento difuso não ser diagnosticado pelo método atual.

5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- [1] M. W. Montera *et al.*, “I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites”, *Arq. Bras. Cardiol.*, 2013; 100: 1.
- [2] H. T. Aretz *et al.*, “Myocarditis. A histopathologic definition and classification.”, *Am. J. Cardiovasc. Pathol.*, 1987; 4.
- [3] H. Mahrholdt *et al.*, “Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis”, *Circulation*, 2006; 1581.
- [4] Andrade JP *et al.*, “I Diretriz Latino Americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica”, *Arq Bras Cardiol.*, 2011; 97:1-47.
- [5] S. Bohnen *et al.*, “Performance of T1 and T2 Mapping Cardiovascular Magnetic Resonance to Detect Active Myocarditis in Patients with Recent-Onset Heart Failure”, *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2015; 2.
- [6] V. M. Ferreira *et al.*, “Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations”, *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 3167-69.
- [7] A. L. P. Caforio *et al.*, “Myocarditis: A Clinical Overview”, *Current Cardiology Reports*. 2017;19: 63; 2-3.
- [8] I. Kindermann *et al.*, “Update on myocarditis”, *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 59: 779-780
- [9] T. Vos *et al.*, “Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013”, *Lancet*, 2015; 13.
- [10] M. Phillips *et al.*, “Sudden Cardiac Death in Air Force Recruits: A 20-Year Review”, *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, 1986; 256: 2697.

- [11] R. E. Eckart *et al.*, “Sudden death in young adults: A 25-year review of autopsies in military recruits”, *Annals of Internal Medicine*. 2004; 141: 829,832.
- [12] K. Greaves *et al.*, “The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: Measurement of cardiac troponins I and T in 152 patients with acute influenza infection”, *Arch. Intern. Med.*, 2003; 163: 165-166.
- [13] M. Dadashi *et al.*, “Global study of viral myocarditis: A systematic review and meta-analysis”, *J. Acute Dis.*, 2020; 1-10
- [14] Ruan, Qiurong, *et al.*, "Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China." *Intensive care medicine* 46.5 (2020): 846-848.
- [15] R. G. Assomull *et al.*, “The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries”, *Eur. Heart J.*, 2007; 28: 1243-45.
- [16] O. Adegbola *et al.*, “Predictors, Burden, and the Impact of Arrhythmia on Patients Admitted for Acute Myocarditis”, *Am. J. Cardiol.*, 2019; 141.
- [17] P. Lurz *et al.*, “Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis”, *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2012;5:513–24
- [18] A. L. P. Caforio *et al.*, “Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases”, *Eur. Heart J.*, 2013; 34, 2636–2648.
- [19] Y. M. Pinto *et al.*, “Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: A position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases”, *Eur. Heart J.*, 2016; 37:1850–58.
- [20] S. Agewall *et al.*, “ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries”, *European Heart Journal*. 2017; 38:143–53.
- [21] H. Ohira *et al.*, “¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis”, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011; 38:1773–83.

- [22] L. T. Cooper *et al.*, “The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology”, *Circulation*. 2007;50:1918.
- [23] A. Yilmaz *et al.*, “Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: Differences in complication rate and diagnostic performance”, *Circulation*, 2010;122: 900-09.
- [24] M. Holzmann *et al.*, “Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: A retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period”, *Circulation*, 2008;118:1722-28.
- [25] L. Sara *et al.*, “II diretriz de ressonância magnética e tomografia computadorizada cardiovascular da sociedade brasileira de cardiologia e do colégio brasileiro de radiologia”, *Arq. Bras. Cardiol.*, 2014; 103:16-17.
- [26] E. Vermes *et al.*, “Predictive value of CMR criteria for LV functional improvement in patients with acute myocarditis”, *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 2014; 15: 1140-44.
- [27] S. Grn *et al.*, “Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: Predictors of mortality and incomplete recovery”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012; 59: 1604-15.
- [28] G. C. W. Chu, *et al.*, “Assessment of acute myocarditis by cardiovascular MR: Diagnostic performance of shortened protocols”, *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, 2013;29:1077-83.
- [29] O. P. Simonetti *et al.*, “An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction”, *Radiology*, 2001;218(1):215-23.
- [30] C. Gräni *et al.*, “Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017;70:1964–76.
- [31] S. Wei *et al.*, “Performance of cardiac magnetic resonance imaging for diagnosis of myocarditis compared with endomyocardial biopsy: A meta-analysis”, *Med. Sci. Monit.*, 2017;23:3687–96.

- [32] M. Francone *et al.*, “CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis”, *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2014;7:254–63.
- [33] P. Haaf *et al.*, “Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: A comprehensive review”, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016; 18:89.
- [34] Fernandes, Juliano Lara. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Perspectives-T1 and T2 Maps: Fundamentals and Clinical Utility. *Arq Bras Cardiol-Imagem Cardiovasc*. 2015;28:175-84.
- [35] Reiter G *et al.*, “Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 1: Aspects of acquisition and evaluation”. *European journal of radiology*. 2018 Dec 1;109:223-34.
- [36] J. A. Pan *et al.*, “Diagnostic Performance of Extracellular Volume, Native T1, and T2 Mapping Versus Lake Louise Criteria by Cardiac Magnetic Resonance for Detection of Acute Myocarditis: A Meta-Analysis”, *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2018; 11(7):4.
- [37] D. R. Messroghli *et al.*, “Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2 and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imagin”, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19(1):75.
- [38] V. M. Ferreira *et al.*, “T1 Mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: Comparison to T2-Weighted and late gadolinium enhanced imaging”, *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2013;6:1048–58.
- [39] Messroghli DR *et al.*, “Myocardial T1 mapping: application to patients with acute and chronic myocardial infarction”. *Magn Reson Med* 2007;58:34–40].
- [40] Haaf, Philip *et al.* "Cardiac T1 mapping and extracellular volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review." *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 18.1 (2017): 1-12.
- [41] Ferreira, Vanessa M., et al. "T1 mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging." *JACC: Cardiovascular Imaging* 6.10 (2013): 1048-1058.

- [42] Thavendiranathan, Paaladinesh, *et al.* "Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping." *Circulation: Cardiovascular Imaging* 5.1 (2012): 102-110.
- [43] P. Lurz *et al.*, "Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Suspected Myocarditis the MyoRacer-Trial", *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016;67:1800–11.
- [44] Abutaleb, Abdul Rahman A., *et al.* "Myocarditis in Duchenne muscular dystrophy after changing steroids." *JAMA cardiology* 3.10 (2018): 1006-1010.
- [45] F. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff *et al.*, "Detection and Monitoring of Acute Myocarditis Applying Quantitative Cardiovascular Magnetic Resonance", *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2017;10.

LEGENDA DOS ANEXOS

ANEXO A: Etiologia da miocardite.

ANEXO B: Critérios diagnósticos para miocardite clinicamente suspeita. Miocardite clinicamente suspeita se ≥ 1 critério de apresentação clínica e ≥ 1 critério diagnóstico de diferentes categorias, na ausência de: (1) doença arterial coronariana angiograficamente detectável (estenose coronária $\geq 50\%$); (2) doença cardiovascular preexistente conhecida ou causas extra-cardíacas que podem explicar a síndrome (por exemplo, doença valvar, doença cardíaca congênita, hipertireoidismo etc.). Se o paciente for assintomático, são necessários ≥ 2 critérios diagnósticos.

ANEXO C: Critérios de Lake Louise II atualizados. Essa atualização representa uma abordagem "2 em 2", com um critério positivo baseado em T2 e um critério positivo baseado em T1 para aumentar a especificidade na detecção da inflamação aguda do miocárdio.

ANEXO D: Comportamento dos métodos diagnósticos por RMC frente as alterações histológicas específicas. Adaptado de Valentina O. Puntmann, Andreas M. Zeiher & Eike Nagel (2018): T1 and T2 mapping in myocarditis: seeing beyond the horizon of Lake Louise Criteria and histopathology, Expert Review of Cardiovascular Therapy.

8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo sugere que as paredes de miocárdio RT- em pacientes com miocardite, possuem Mapa T1 alterado. Os valores alterados de Mapa T1 encontrado nas paredes RT-, são intermediários entre os valores de Mapa T1 encontrados nas paredes RT+ dos casos e os valores dos controles. A análise do Mapa T1 revelou envolvimento difuso do miocárdio não evidenciado pelo RT. Esse método de imagem poderia ser usado para melhorar a acurácia da RMC no diagnóstico de miocardite.

9. ANEXOS

ANEXO A

| AGENTES INFECCIOSOS |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Bacteriano: Haemophilus influenzae, micobactéria (tuberculose), mycoplasma pneumoniae, outros (raro)• Espiroqueta: Borrelia (doença de Lyme), leptospira (doença de Weil)• Fúngico: incomum, principalmente pacientes imunocomprometidos• Protozoário: trypanosoma cruzi (comum na América do Sul), outros (raro)• Parasitária: rara• Rickettsial: rara• Viral (comum): vírus de RNA: vírus coxsackiev A e B, echovírus, vírus influenza A e B, vírus sincicial respiratório, vírus da imunodeficiência humana-1. Vírus de DNA: parvovírus B19 (mais comum nas recentes séries alemãs), adenovírus (principalmente casos pediátricos), citomegalovírus (pacientes imunocomprometidos), vírus do herpes simplex, vírus do herpes humano-6 (comum em pacientes alemães, frequentemente associado ao parvovírus B19), vírus de Epstein-Barr, outros (raros) |
| MEDICAMENTOS E INTOXICAÇÕES |
| <ul style="list-style-type: none">• Medicamentos: anfetaminas, antraciclínas, cocaína, ciclofosfamida, etanol, fluorouracil, lítio, catecolaminas, hemetina, interleucina-2, trastuzumabe, clozapina• Metais pesados: cobre, ferro, chumbo,• Diversos: picada de escorpião, picada de cobra e aranha, picada de abelha e vespa, monóxido de carbono, inalantes, fósforo, arsênico, azida de sódio• Hormônios: feocromocitoma• Vitaminas: beri-beri• Agentes físicos: radiação, choque elétrico |
| IMUNO-MEDIADO |
| <ul style="list-style-type: none">• Autoimunes órgão-específico (primários ou pós-infecciosos)• Linfocitários (comuns), células gigantes (raros)• Auto-ímmunes associados a distúrbios auto-ímmunes ou ímmunes extra-cardíacos: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, síndrome de Churg-Strauss, síndrome de Kawasaki, inflamatório doença intestinal, esclerodermia, polimiosite, miastenia grave, diabetes mellitus insulino-dependente, tireotoxicose, sarcoidose, granulomatose de Wegener:• Alérgica• Diversos: toxóide tetânico, vacinas, doença sérica• Medicamentos: penicilina, cefaclor, colchicina, furosemida, isoniazida, lidocaína, tetraciclina, sulfonamidas, fenitoína, fenilbutazona, metildopa, diuréticos tiazídicos, amitriptilina• Aloantigênica: rejeição ao transplante cardíaco |


ANEXO B

| APRESENTAÇÕES CLÍNICAS |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Dor torácica aguda, pericardítica ou pseudo isquêmica;2. Início recente (dias até 3 meses) ou agravamento de: dispnéia em repouso ou exercício e / ou fadiga, com ou sem sinais de insuficiência cardíaca esquerda e / ou direita;3. Subaguda / crônica (3 meses) ou agravamento de: dispnéia em repouso ou exercício e / ou fadiga, com ou sem sinais de insuficiência cardíaca esquerda e / ou direita;4. Palpitações e / ou sintomas de arritmia inexplicáveis e / ou síncope e / ou morte cardíaca súbita abortada;5. Choque cardiogênico inexplicável. |
| CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS |
| <p>I. Recursos de ECG / Holter / teste de estresse</p> <p>Nova alteração ao ECG de 12 derivações e / ou Holter e / ou teste de estresse com qualquer uma das seguintes alterações: bloqueio atrioventricular do 1º ao 3º grau, bloqueio de ramo, alteração da onda T ou do segmento ST (elevação ou depressão do ST, inversão da onda T), parada sinusal, taquicardia ou fibrilação ventricular, assistolia, fibrilação atrial, altura da onda R reduzida, atraso na condução intraventricular (complexo QRS alargado), ondas Q anormais, baixa voltagem, batimentos prematuros frequentes, taquicardia supraventricular.</p> <p>II. Marcadores de miocardiocitolise</p> <p>Troponina T ou Troponina I elevadas</p> <p>III. Anormalidades funcionais e estruturais na imagem cardíaca (Ecocardiograma / Angiografia / Ressonância Magnética Cardíaca)</p> <p>Nova ou inexplicada anormalidade funcional ou estrutural do VE e/ou VD (incluindo achado incidental em indivíduos aparentemente assintomáticos): movimento regional da parede ou anormalidade global da função sistólica ou diastólica, com ou sem dilatação ventricular, com ou sem aumento da espessura da parede, com ou sem derrame pericárdico, com ou sem trombos endocavitários.</p> <p>IV Caracterização tecidual por RMC</p> <p>Edema e / ou realce tardio com padrão clássico de miocardite.</p> |

ANEXO C

| IMAGENS BASEADAS EM T2 |
|---|
| Intensidade de Sinal regional alto de T2 ou Razão Global de Intensidade de Sinal de $T2 \geq 2,0$ em imagens de T2 ponderado de RMC ou Aumento regional ou global do tempo de relaxamento do miocárdio em T2. |
| IMAGENS BASEADAS EM T1 |
| Aumento regional ou global do tempo de relaxamento T1 nativo do miocárdio ou VEC ou Áreas com alto Intensidade de Sinal em um padrão de distribuição não isquêmico em imagens Realce Tardio |

ANEXO D

| DOENÇA DIFUSA | | | | | | |
|----------------------|---|---|---|--|---|---|
| | Saudável | Acúmulo de Lipídio / Ferro | Edema | Necrose | Fibrose | Hiperemia |
| |  |  |  |  |  |  |
| Mapa T1 | Normal | ↓ | ↑ | ↑↑↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| Mapa T2 | Normal | ↑ ou ↓ | ↑ | ↑↑↑ | Normal | ↑↑↑ |
| Relação T2/ME | < 2 | Não avalia | ↑ | ↑ | Não avalia | ↑ |
| DOENÇA REGIONAL | | | | | | |
| Realce Tardio | Normal | Não avalia | ↑ | ↑↑↑ | ↑↑ | Não avalia |